

Synthesis and Binding Behavior of Cobalt(?)and Zinc(?)Complexes of “Picket Fence”

Porphyrins (“ ピケットフェンス ” 型ポルフィリン
コバルト(?)および亜鉛(?)錯体の合成と軸配位子付
加反応)

著者	今井 弘康
号	1000
発行年	1992
URL	http://hdl.handle.net/10097/25339

氏名・（本籍）	い ま い ひろ やす 今 井 弘 康
学 位 の 種 類	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	理 第 1 0 0 0 号
学位授与年月日	平 成 4 年 11 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
最 終 学 歴	昭和51年3月 金沢大学理学部卒業
学位論文題目	Synthesis and Binding Behavior of Cobalt (Ⅱ) and Zinc (Ⅱ) Complexes of “Picket Fence” Porphyrins （“ピケットフェンス”型ポルフィリンコバルト（Ⅱ）およ び亜鉛（Ⅱ）錯体の合成と軸配位子付加反応）
論文審査委員	（主査） 教 授 荻 野 博 教 授 鈴 木 信 男 教 授 吉 原 賢 二

論 文 目 次

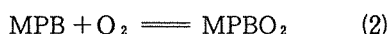
- 第1章 緒言
- 第2章 ポルフィリン錯体の合成
- 第3章 ポルフィリン錯体の塩基付加反応
- 第4章 酸素結合に対する cavity 構造の影響
- 第5章 酸素結合に対する cavity 内の極性基の影響
- 第6章 結語

論文内容要旨

第1章 緒言

天然ヘムタンパクは、生体内で酸素の貯蔵、運搬や電子伝達および外来有機物の酸化的代謝等の働きをするが、全て活性中心として類似のポルフィリン錯体を持つ。このようなヘムタンパクの機能と構造の相関を解明する目的で数多くのマクロ環金属錯体がモデルとして合成され、多様な研究がなされている。これらモデル錯体の幾つかは、ヘムタンパクの活性中心近傍のタンパク鎖による結合ポケットに代わる人工の“保護空間 (cavity)” をマクロ環上に導入したもので、これにより、例えば、酸素の結合に対してはミオグロビンと類似の挙動を示すようになる。Collman らによって合成された“ピケットフェンス”型ポルフィリン鉄 (II) およびコバルト (II) 錯体 (図1) はこの代表例であろう。しかし、このような cavity の導入による酸素付加の安定化の理由については、不明な部分も多い。

このピケットフェンス型ポルフィリンには、フェニル基の立体回転規制により4種のアトロプ異性体が存在する (図1)。これら異性体に対する塩基や酸素分子等の軸配位子の付加反応を調べ、比較することにより、軸配位子と側鎖の間の相互作用を考察することが可能である。また、側鎖を種々変えた場合の反応性の比較からも、この様な相互作用の検討が出来る。本研究では、種々の側鎖から成る cavity の軸配位子に対する影響を調べる目的で、一連のピケットフェンス型ポルフィリン錯体を合成した。次に、4配位ポルフィリン錯体 MP と塩基 B および酸素分子との反応



についての熱力学的データを分光学的手法を用いて求めた。この結果を基にして、軸配位子である B および O_2 と cavity の間の種々の相互作用について考察した。なお、本研究では(1)の反応については金属 M として Co (II) と Zn (II) を、(2)の反応では Co (II) を用いた。

第2章 ポルフィリン錯体の合成

ピケットフェンス型ポルフィリンの原料となる meso - tetra (o - amino - phenyl) porphyrin (H_2TamPP) について、その4種のアトロプ異性体を分離精製した。これら各々と種々の酸クロリドとの反応により、4本共に同じ側鎖 (ピケット) を持つポルフィリン (タイプ I) を合成した。また、 H_2TamPP の α' 型アトロプ異性体を用いて、その4個のアミノ基の中の3個を $-\text{NHCOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (3,3-ジメチルブチルアミノ基またはネオペンチルカルボニルアミノ基、以下略してネオペンチルピケット) に誘導し、残り1個を種々の極性または非極性基を含むピケットに誘導したポルフィリン (タイプ II) を合成した。次に、これらのポルフィリンに対し、コバルト (II) または亜鉛 (II) を導入し、目的の金属錯体を合成した。また、これらの錯体が他のアトロプ異性体を含まないこと、および一連の操作で異性化しないことを確認した。

第3章 ポルフィリン錯体の塩基付加反応

4本の $-\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_2$ (2,2-ジメチルプロピオニルアミノ基またはピバロイルアミノ基, 以下略してピバルピケット) をピケットフェンスとするタイプ I のコバルト錯体の4異性体について, 種々のアミン塩基の付加反応をトルエン中で調べた。その結果, ピリジンと1-メチルイミダゾールに対する平衡定数 K と $-\Delta H^\circ$ は, 4種の異性体で $\alpha^4 < \alpha^3 \approx \text{cis} - \alpha^2 < \text{trans} - \alpha^2$ であり, $\text{trans} - \alpha^2$ の K は α^4 の約10倍大きい。ここで, α^4 と α^3 錯体ではアミン塩基は立体障害の少ない側から配位子するため, これらの塩基の結合部位の近傍に存在するピバルピケットの数が0, 1, 2とこの順で増加している。すなわち, ピバルピケットが軸配位子付加を安定化することが判り, これは, 後述するピケットと軸配位子の間の非極性相互作用によると考えた。一方, 飽和した塩基であるピペリジンやピロリジンに対しては, このようなピケットによる塩基結合の安定化は見られなかった。これは, おそらく, ピケットと塩基の間の増加した立体障害によるものであろう。結果として, 軸塩基の結合部位の近傍にピケットが存在することにより, 塩基に対する認識能が発現したことになる。

次に, 種々のピケットを含むタイプ I ポルフィリンの α^4 と $\text{trans} - \alpha^2$ の亜鉛錯体を用いてこの軸塩基付加とピケットとの関係をさらに詳細に調べた。亜鉛錯体でもコバルト錯体の場合と同様に $\text{trans} - \alpha^2$ 錯体でピリジンとイソキノリンの結合が安定化した。ピバルピケットの錯体では, イソキノリンの結合に対しては, $\text{trans} - \alpha^2$ が α^4 より34倍 K が大きい。このような安定化に対しては, 両異性体の電子的な差違や溶媒和現象では説明できなかった。従って, 結合した塩基とアルキルピケットとの間にロンドン力または $\text{CH} - \pi$ のような非極性相互作用が存在すると考えられる。このことは, より大きな π 系を持つイソキノリンの結合がピリジンよりも大きく安定化されるという事実により支持される。

ピケットの形状と塩基付加反応の熱力学的データおよびNMRの結果から, このような塩基付加の安定化には, 塩基に対してcavityを事前構築(preorganization, すなわち, 塩基が付加する前にcavityがすでに塩基に適合した形を整えていること)すねが必要であり, このためにはピケットがかさ高く, しかも柔軟性を持たないことが望ましいことが判った。このことは, Cramがホスト-ゲスト会合の安定化に対する条件として指摘していることと一致する。

ピリジン結合に対する種々の溶媒中での測定結果から, $\text{trans} - \alpha^2$ 体の見かけ上の安定化(α^4 錯体の塩基結合定数に対する $\text{trans} - \alpha^2$ 異性体の結合定数の比)は, 溶媒によって変化し, トルエンからクロロベンゼン, クロロホルムへと代わるにつれて減少することが判った。この変化は, 主として $\text{trans} - \alpha^2$ 錯体の K の減少によるものであり, ピリジンが $\text{trans} - \alpha^2$ 錯体に配位する際に伴う脱溶媒和の差によると結論した。

このように, 今まで水等の極性溶媒中でしか観測されなかった弱い相互作用による結合の安定化が非極性溶媒中でも起こることが, 本研究で明らかになった。

第4章 酸素結合に対する cavity 構造の影響

マクロ環上に O_2 に対する cavity を導入することにより、金属錯体への O_2 の結合がかなり安定化されるが、この現象に対しては、主として以下の理由が考えられる。(1) cavity と配位した O_2 との間の van der Waals 力による相互作用、(2)配位した O_2 と cavity 内のプロトン性基の水素結合形成、(3) cavity 形成により、 O_2 が配位する以前の結合部位を脱溶媒和することによる、デオキシ五配位錯体のエネルギーレベルの上昇。しかし、各々の因子がいかに O_2 付加に関与しているかは、明確にされてこなかった。この章では、タイプ I ピケットフェンス型ポルフィリンコバルト (II) 錯体の酸素付加についての熱力学的データを求め、これを基にして、 O_2 付加と cavity の構造との関連を調べ、上記の各々の因子について考察した。

種々の側鎖をピケットとして持つ一連の α^4 錯体の O_2 付加については、ピケットがかさ高くなるにつれて平衡定数 K および $-\Delta H^\circ$ が増大した。ネオペンチルピケットの錯体とブチルピケット ($-NHCO(CH_2)_3CH_3$) の錯体とでは、 K と $-\Delta H^\circ$ に対して、各々6.7倍、1.2kcal/mol 前者が大きい。これらの差は、ピケットのアルキル部分の大きさが変化したことによる van der Waals 力 (またはロンドン力) の変化によると結論した。

ピバルピケットの錯体において、4 異性体の O_2 親和性は $\alpha^4 > \alpha^3 > \alpha^2$ となった。 α^4 は $trans-\alpha^2$ の約120倍も平衡定数が大きい。 α^4 と α^3 錯体において O_2 分子はアミン塩基とは逆にポルフィリン面上のピケットの数の多い側に結合するため、見かけ上、結合した O_2 を保護するピケットの数の多いほど O_2 親和性が高くなる。これは上記の van der Waals 力の差が一部寄与したと考えられるが、それ以外にも以下の理由が考えられる。 O_2 結合は、ポルフィリン面の反対側に配位した塩基Bからの中心金属を経た O_2 への電子供与 ($B \rightarrow M \rightarrow O_2$) により安定化される。 α^4 以外の異性体における酸素親和性の低下は、Bの配位している近傍に1本または2本のピケットがあり、これが立体的にBと相互作用し、この電子供与を弱めることによるためであると結論した。

溶媒を種々変えて O_2 付加の平衡定数を測定した結果から、これらの錯体においては、上記(3)の5配位錯体の溶媒和の影響は少なく、これらの錯体に対しての O_2 親和性の差は、6配位酸素錯体の安定性の差を反映していると結論した。

第5章 酸素結合に及ぼす cavity 内の極性基の影響

ヘモグロビンやミオグロビンにおいては、結合した酸素はヒスチジンのNHと水素結合して安定化している。一方、このヒスチジンが他のアミノ酸に置換した異常ヘモグロビンでは、酸素結合能やその可逆性などに機能異常を起こす。この章では、タイプ II のコバルトポルフィリン錯体を用いて、酸素付加に対する極性基の影響について考察した。

α^4 型錯体では、cavity 内に4個のアミド基があり、そのNHは、コバルト (II) イオンに結合した O_2 と弱い水素結合の形成が可能である。この研究で用いたタイプ II のポルフィリンの幾つかは、ピケット上にさらにOHや NH_2 基を持ち、これが結合した O_2 に接近可能なため、より

強い水素結合をつくり得る。しかし、実際には、このような極性基を導入した錯体の O_2 親和性は、予想とは逆に、大きく減少することが判った。おそらく、この場合には、5配位錯体がかなり安定化していることが原因ではないかと思われる。一方、タイプⅠの錯体では $Co(Ⅱ)$ の状態が割合安定であるが、タイプⅡのプロトン性基を持つ錯体では、 $Co(Ⅲ)$ への不可逆的な酸化をかなり受け易くなることが判った。これは、ヒスチジンがチロシンに代わった異常ヘモグロビンの挙動と一致する。

第6章 結 語

本研究で得られた結論をまとめた。

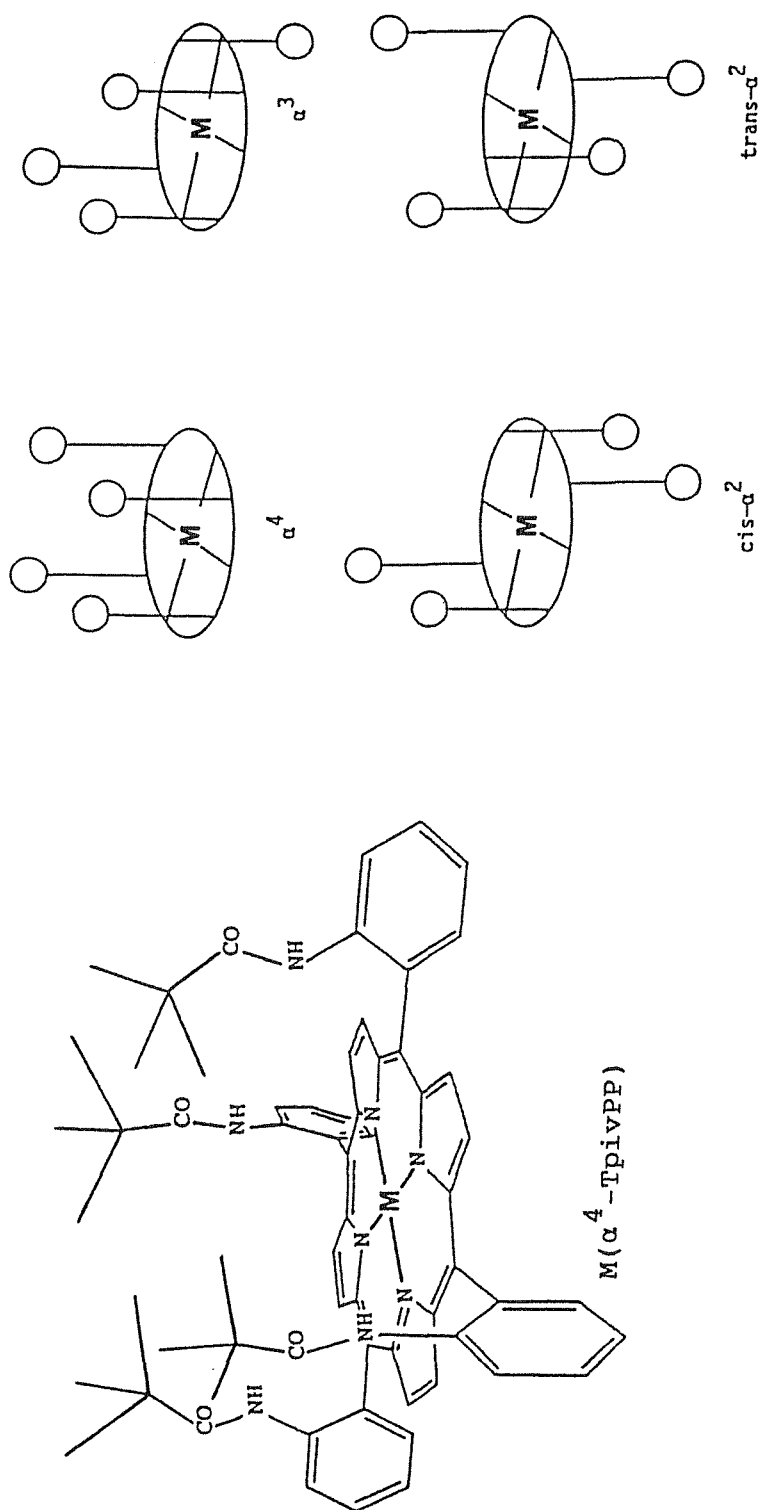


図1 ピンケットフェンス型ポルフィリン錯体 (左図) および四種類のアトロプ異性体を表す模式図 (右図)

論文審査の結果の要旨

ヘムタンパクには鉄ポルフィリンが含まれ、活性中心を構成している。ヘムタンパクの機能を理解するため、多くのモデル錯体が合成された。その一つが Collman らによって合成されたピケットフェンスポルフィリン錯体である。すなわち、ポルフィリン平面の片側にのみ 4 本の直鎖状の官能基（フェンス）を取りつけ、ヘムタンパクの活性中心の近傍タンパク鎖による結合ポケットに代わる人工の保護空間（cavity）を作った。このモデル錯体は可逆的な酸素脱着を行う等、ヘムタンパクに類似するいくつかの機能をもっている。

今井弘康提出の論文はピケットフェンスポルフィリン錯体もしくはその関連錯体を合成し、錯体の構造と軸配位子の付加および二酸素結合反応との関連を研究したものである。

第 1 章ではこれまでの研究について概観した後、本研究の目的について述べている。第 2 章ではポルフィリン錯体の合成について述べている。ピケットフェンスポルフィリンは置換基の立体的回転規制により、4 種のアトロプ異性体が可能である。Collman らはこのうちの 1 種類を合成したが、本研究では 4 種の異性体をすべて合成単離し、これらにコバルト（II）および亜鉛（II）イオンを導入して錯体を得た。4 種の可能なアトロプ異性体のすべてを合成し研究したのは本研究が最初である。なお、本研究では 4 本のピケットがすべて同種のもの（タイプ I のポルフィリン）だけでなく、4 本のピケットの 3 本が同一で他の 1 本が異なるポルフィリン（タイプ II のポルフィリン）も合成し、研究に用いた。

第 3 章ではコバルトおよび亜鉛のタイプ I ポルフィリン錯体に対する種々のアミンの付加反応を平衡論的に調べ、異性体の構造と塩基付加平衡定数の関連からピケットと塩基との間の興味ある相互作用の存在を確認した。

第 4 章では塩基を配位したコバルトのタイプ I ポルフィリン錯体への O_2 の付加平衡定数および関連する熱力学的データーを決定し、 O_2 付加反応と cavity 構造との関連を調べた。その結果、 O_2 とピケットとの相互作用には van der Waals 力が大きく寄与している他、ポルフィリン面に関して O_2 結合とは反対側に配位した塩基の配向が重要であることを見出し、塩基から金属を通して O_2 への電子供与が鍵となっていることを明かにした。

第 5 章ではタイプ II のポルフィリンを用いて塩基を配位したコバルトポルフィリン錯体への O_2 付加反応を研究した。その結果、ピケットへの極性基の導入が O_2 親和性を大きく減少させることを見出し、5 配位錯体の安定化によるものとして説明した。

第 6 章では本研究で得られた結果を総括している。

本論文は著者が自立して研究活動を行うのに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。よって今井弘康提出の論文は博士（理学）の学位論文として合格と認める。